



::Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wieloguczołowej typu 1

Ten dokument jest tłumaczeniem francuskich zaleceń napisanych przez Dr Neruda, Prof. Wemeau i Dr Vantigham, zredagowanych i opublikowanych przez Orphanet w 2010 roku.



Niektóre wymienione procedury, głównie wymienione leki, mogą nie być dostępne w kraju, w którym praktykujesz.

Synonimy:

zespół APECED, zespół Whitakera

Definicja:

Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wieloguczołowej to autosomalna recesywna genetyczna choroba autoimmunologiczna wieku młodzieńczego, łącząca **przewlekłą kandydozę skóry i błon śluzowych** oraz **różne endokrynopatie autoimmunologiczne**, z których najczęściej występuje **niedoczynność przytarczyc** i **niedoczynność nadnerczy**. Mogą występować również inne choroby autoimmunologiczne włącznie z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników, cukrzycą typu 1, autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, limfocytarnym zapaleniem przysadki, zaburzeniami wchłaniania w jelicie, zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby i zajęciem płuc. Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wieloguczołowej należy odróżnić od innych autoimmunologicznych zespołów niedoczynności wieloguczołowej (szczególnie typu 2, bez kandydiazy) i zespołu IPEX. **Leczenie ma na celu kompensację niedoczynności nadnerczy** (mineralokortykoidów i glikokortykoidów) oraz niedoczynności przytarczyc poprzez unormowanie stężenia wapnia we krwi; **często wymaga** także zastosowania **leków przeciwgrzybiczych**.

Dodatkowe informacje:

[Przeczytaj abstrakt w Orphanecie](#)

http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=3453

Zalecenia dla pracowników pogotowia ratunkowego

Wezwanie do pacjenta cierpiącego na autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruczołowej

Synonimy

- ▶ Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruczołowej

Mechanizm

- ▶ autosomalna recesywna genetyczna choroba autoimmunologiczna łącząca w sobie głównie przewlekłą kandydozę skóry i błon śluzowych, niedoczynność przytarczyc i niedoczynność nadnerczy.

Szczególne zagrożenia w nagłych wypadkach

- ▶ hipokalcemia
- ▶ ostra niedoczynność nadnerczy
- ▶ rzadziej: ketokwasica cukrzycowa, piorunujące zapalenie wątroby, sepsa

Leki najczęściej stosowane przy długotrwałym leczeniu

- ▶ mineralokortykoidy i glikokortykoidy
- ▶ wapń i witamina D
- ▶ czasami: immunosupresanty

Komplikacje

- zależy zwrócić szczególną uwagę na objawy wskazujące na hipokalcemię: nadpobudliwość nerwowo-mięśniową, tężec, niewydolność serca (zaburzenia rytmu lub przewodzenia), drgawki, skurcz krtani, skurcz oskrzeli
- ! – należy uważać na możliwość wystąpienia ostrej niedoczynności nadnerczy
- należy rozważyć współistnienie ketokwasicy cukrzycowej

Specjalna opieka medyczna przed hospitalizacją

- ▶ stałe monitorowanie EKG, szczególnie przy zastosowaniu leków nasercowych
- ▶ leczenie hipokalcemii przed przyjęciem do szpitala stosuje się tylko w przypadku zagrożenia (obraz kliniczny/EKG), lekiem z wyboru jest glukonian wapnia
- ▶ leczenie ostrej niedoczynności kory nadnerczy przed przyjęciem do szpitala, najlepiej po pobraniu próbek
- ▶ w zależności od stanu klinicznego, należy przekazać pacjenta w ostrej fazie na Oddział Intensywnej Terapii lub Resuscytacji (zawsze należy powiadomić endokrynologa), a potem na oddział endokrynologiczny

Zalecenia dla szpitalnych oddziałów ratunkowych

Sytuacje nagłe

- ▶ Ciężka hipokalcemia
- ▶ Ostara niedoczynność kory nadnerczy
- ▶ Przewlekła kandydoza błon śluzowych i skóry, często towarzysząca innym objawom
- ▶ Sepsa: postępowanie standardowe
- ▶ Ketokwasica cukrzycowa: postępowanie standardowe
- ▶ Piorunujące zapalenie wątroby: postępowanie standardowe

Zalecenia postępowania w stanach nagłych

1. Ciężka hipokalcemia i/lub objawy nerwowo-mięśniowe

Ciężka hipokalcemia (stężenie wapnia we krwi $< 1,8 \text{ mmol/L}$ (70 mg/L)) powoduje nadpobudliwość nerwowo-mięśniową i zaburzenia pracy mięśnia sercowego, których konsekwencje mogą być zaawansowane (powikłania oddechowe lub sercowe, potencjalnie zagrażające życiu: parestezja dystalna i okołopoliczkowa, tężec kończyn lub tężec uogólniony, czasami powodujący skurcz oskrzeli, krtani lub przepony, sporadycznie uogólnione napady padaczkowe, wydłużenie odcinka QT, ostra niewydolność mięśnia sercowego, pobudliwość lub zaburzenia przewodzenia w sercu).

▶ Postępowanie doraźne

■ Ocena stanu:

- Badanie kliniczne: tężec uogólniony, drgawki, zaburzenia świadomości, skurcz krtani
- Elektrokardiogram (EKG): wydłużenie odcinka QT
- Wyniki badań laboratoryjnych: całkowite stężenie wapnia we krwi $< 1,8 \text{ mmol/L}$ jest wskaźnikiem ciężkości stanu

■ Niezbędne badania laboratoryjne:

- wapń całkowity
- fosfor
- magnez
- elektrolity
- stężenie wapnia lub albumin
- ocena funkcji nerek
-

▶ Postępowanie terapeutyczne

■ Leczenie objawowe i etiologiczne

■ Cel: wyeliminowanie objawów klinicznych/EKG hipokalcemii, a nie unormowanie stężenia wapnia we krwi

- Obserwacja przy użyciu monitora EKG
- Założenie dojścia żylnego

- **Dożylne podawanie wapnia:** szybkie podanie pomiędzy 5 a 7,5 mmol wapnia (ekwiwalent to około 200-300 mg). 10% roztwór wapnia do wstrzykiwań dostępny jest w dwóch postaciach:
 - glukonian wapnia [2,3 mmol (=93 mg) wapnia na 10 ml ampułkę, najlepsza opcja przy tolerancji żyłnej: podać 2 do 3 ampułek glukonianu wapnia rozpuszczonego w 100ml 5% roztworu dekstrozy jako powolny wlew dożylny przez 10 do 20 min.
 - **chlerek wapnia** [4,5 mmol (=180mg) wapnia na 10ml ampułkę, także dostępny w ampułkach 30 ml]
- W przypadku przyjmowania leków nasercowych (digitoksyna, chinina,..) ściśle monitorowanie przy pomocy EKG
- N.B.: iniekcje i.v. soli wapnia muszą być prowadzone powoli i ostrożnie. W przypadku nieumyślnego podania do tkanek miękkich może dojść do martwicy, głównie w przypadku chlorku wapnia, dlatego polecany jest glukonian wapnia.
-
- Leczenie podtrzymujące
 - Wydłużone ciągłe podawanie od 1 do 2 mg/kg/h wapnia (6 ampułek glukonianu wapnia rozpuszczonych w 500ml 5% dekstrozy) przez 6 do 12 h powtarzane dopóki stężenie wapnia nie ulegnie poprawie (czasami wymaga to kilku dni leczenia). Całkowita wymagana dawka wapnia może wynosić nawet 2000 mg na 12 do 24 godzin.
 - **Badanie stężenia wapnia** co 4 do 6 h, potem co 12 do 24 h po uzyskaniu wartości 2 mmol/l
 - **Podanie magnezu:** w przypadku towarzyszącej ciężkiej hipomagnezemia (0,7 mmol/l=14 mg/l) należy podać 12 do 24 mmol magnezu (=300 do 600 mg) przez 24 h. Magnez do wstrzykiwań dostępny jest w trzech formach:
 - 10% siarczan magnezu, który dostarcza około 4 mmol (=100 mg) magnezu w 10ml ampułce
 - 10% chlerek magnezu, który dostarcza około 5 mmol (=120 mg) magnezu w 10ml ampułce
 - 0,8% pidolanu magnezu, który dostarcza około 3 mmol (=81 mg) magnezu w 10 ml ampułce
- Obserwacja przez pierwszych 48 godzin:
 - **Monitorowanie EKG** gdy stężenie wapnia we krwi utrzymuje się na poziomie 1,8 mmol/l
 - **Badanie stężenia wapnia co 6 do 12 h**, a potem co 12 do 14 h gdy zostanie osiągnięta wartość 2mmol/l
 - **Należy wdrożyć leczenie niedoczynności przytarczyc by zapobiegać nawrotom hipokalcemii po zaprzestaniu podawania wapnia**, t.j. rozpocząć doustne podawanie wapnia od 1 do 4 g (średnio 2 g/24 h), połączone z suplementacją witamin (doustnie 1,25 hydroksy-witamin D, i.m. w przypadku wyraźnej kandydozy skóry i błon śluzowych)

2. Ostra niedoczynność kory nadnerczy

▶ Postępowanie doraźne

- Próbki krwi do badania, które należy pobrać przed podaniem leków:
 - Kortyzol
 - ACTH
 - PRA
 - aldosteron

- ! – Leczenie należy rozpocząć przed otrzymaniem wyników badań

▶ Postępowanie terapeutyczne

- **Podanie 100 do 200 mg octanu hydrokortyzonu i.v. co 24 h** poprzez pompę strzykawkową w połączeniu z podawaniem płynów i elektrolitów (1 litr 5% dekstrozy + 6 g chlorku sodu co 6 do 12 h przez pierwsze 48 h)
- **glukonian wapnia** można dołączyć do tej kroplówki
- **monitorowanie poziomu cukru we krwi** ze względu na możliwość dekompensacji subklinicznej postaci cukrzycy typu 1 spowodowaną hydrokortyzonem

3. Zaostrzenie kandydozy

W niektórych przypadkach **kandydoza skóry i błon śluzowych upośledza wchłanianie leków.**

▶ Diagnostyka

- Należy przeprowadzić dokładne **badanie kliniczne** (kończyny, jama ustna, okolice odbytu- płciowe)
- Należy pobrać próbki do badania mykologicznego i bakteryjnego

▶ Leczenie

- **Doustne podawanie flukonazolu** (podawanie dożylne stosuje się w przypadku braku odpowiedzi na leczenie)
- **Leczenie miejscowe** (płukanie ust wodorowęglanem, leki przeciwgrzybicze stosowane bezpośrednio na policzki lub narządy płciowe)
- W przypadku złego wchłaniania należy podawać witaminy i suplementy

Orientacja

▶ Gdzie?

- Jeżeli pacjent jest w trakcie leczenia i nie występują czynniki zagrożenia życia (skurcz krtani, arytmia serca, znaczny spadek ciśnienia < 90 mmHg), należy przekazać pacjenta na oddział Endokrynologii, na którym jest normalnie leczony, wcześniej uprzedzając o tym telefonicznie.
- W sytuacji zagrożenia życia należy przetransportować pacjenta do Oddziału ratunkowego w najbliższym szpitalu.

▶ Kiedy? W zależności od stopnia zaawansowania objawów (stężenie wapnia we krwi, nieprawidłowego EKG, napadów padaczkowych, niestabilności hemodynamicznej, zaburzeń świadomości)

▶ Jak? Należy dostosować typ transportu do stanu klinicznego pacjenta

Interakcje z lekami

- ▶ **Przy przyjmowaniu leków na serce (zawierających digitalinę, chinidynę itp.) należy uważnie monitorować normalizację stężenia wapnia przy pomocy elektrokardiografu.**
- ▶ **Podawanie magnezu u pacjentów z niewydolnością nerek musi być prowadzone bardzo ostrożnie.**
- ▶ Niektóre **leki przeciwgrzybicze** (takie jak itraconazol) są **inhibitorami cytochromu P450** i mogą powodować gromadzenie się leków metabolizowanych tą drogą, a w konsekwencji niepożądane skutki.

Znieczulenie

- ▶ **Hipokalcemia:** przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego należy oznaczyć stężenie wapnia we krwi i jeśli niezbędne podnieść dawkę wapnia podawanego doustnie oraz witamin. W przypadku nagłej operacji pacjenta z hipokalcemią (< 2mmol/l) należy podać wapń dożylnie.
- ▶ Niedoczynność nadnerczy: w fazie przedoperacyjnej należy zamienić leczenie doustne na kroplówkę 100 do 200 mg octanu hydrokortyzonu podawanego co 24 h w pompie strzykawkowej wraz 1 litrem roztworu 5% dekstrozy zawierającym 6 g NaCl.
- ▶ **Kandydoza:** jeżeli stosuje się antybiotyki należy zapobiegać rozwojowi infekcji grzybiczych (alkalizacja, leczenie miejscowe, leki przeciwgrzybicze).

Działania prewencyjne

- ▶ **Należy upewnić się czy nie występują żadne dodatkowe zaburzenia endokrynologiczne** (znane lub nieznanne) i że suplementy są podawane zgodnie z zapotrzebowaniem (niedoczynność nadnerczy/przytarczyc).
- ▶ **Należy sprawdzić czy pacjent nie jest cukrzykiem**, zwrócić uwagę na pierwotne objawy choroby oraz obecność ciał ketonowych w moczu lub wykonać badanie krwi włośniczkowej.
- ▶ Należy pamiętać, że **obfita kandydoza przewodu pokarmowego może wpływać na wchłanianie leków podawanych doustnie.**

Dodatkowe działania terapeutyczne i hospitalizacja

- ▶ Po hipokalcemii zagrażającej życiu należy podawać doustnie wapń i witaminę D.
- ▶ Należy nauczyć pacjenta jak wyglądają ostrzegawcze objawy kliniczne (parestezja okolic okołopoliczkowych lub kończyn, tężec) i że w takiej sytuacji należy szybko udać się na konsultację lekarską.
- ▶ Należy regularnie badać stężenie wapnia we krwi.
- ▶ Należy zwrócić uwagę na leczenie niedoczynności nadnerczy.

Dawstwo organów



Pacjenci nie mogą oddawać organów do przeszczepu.

Bibliografia

- ▶ Gardner JM, Fletcher AL, Anderson MS, Turley SJ. AIRE in the thymus and beyond. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:582-9
- ▶ Gentile M, Verta M, Vigna E, Lucia E, Mazzone C, Perugini D, Gentile C, Bisconte MG, Romeo F, Leo P, Betterle C, Morabito F. Autoimmune hemolytic anemia concomitant with sequential autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome and Hashimoto's thyroiditis: a new entity of autoimmune polyendocrine syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:287-8
- ▶ Guitton C, B. Renard, L. Gabillet, D. Villers, Dyscalcémies aus urgences [Abnormal calcium levels in emergency care], *Réanimation* 2002;11:493-501
- ▶ d'Hennezel E, Ben-Shoshan M, Ochs HD, Torgerson TR, Russell LJ, Lejtenyi C, Noya FJ, Jabado N, Mazer B, Piccirillo CA. FOXP3 forkhead domain mutation and regulatory T cells in the IPEX syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361:1710-3
- ▶ Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med.* 2009;265:514-29

- ▶ Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:11-20
- ▶ Kemp EH, Gavalas NG, Krohn KJ, Brown EM, Watson PF, Weetman AP. Activating autoantibodies against the calcium-sensing receptor detected in two patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4749-56
- ▶ Proust-Lemoine E, Wemeau JL. Syndrome APECED, Orphanet
- ▶ Saliba WR, Rock W, Elias M. Pulmonary hypertension in a patient with Schmidt syndrome. *Am J Emerg Med.* 2009;27:1025.e1-2
- ▶ Siikala E, Richardson M, Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Perheentupa J, Saxen H, Rautemaa R. *Candida albicans* isolates from APECED patients show decreased susceptibility to miconazole. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:607-9

Te zalecenia zostały przygotowane we współpracy z: Dr Barbara Neraud - Department of Endocrinology and Diabetic Disorders, Gilles de Corbeil Hospital, Corbeil-Essonnes; Profesorem Jean-Louis Wémeau i Dr Marie-Christine Vantyghem - Department of Adult Endocrinology and Metabolic Disorders, Huriez Hospital, Lille University Hospitals oraz Dr Gilles BAGOU -SAMU-69, Lyon.

Completion date: 28 Maja 2010

Translation : Orphanet Poland

Date of translation: luty 2014